

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 784 030

②1 N° d'enregistrement national : 98 12364

⑤1 Int Cl⁷ : A 61 K 31/554, A 61 P 27/02

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 02.10.98.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 07.04.00 Bulletin 00/14.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE
ET DE LA RECHERCHE MEDICALE INSERM Etablis-
sement public à caractère scientifique et technologique
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : PICAUD SERGE, FRASSON MARIA,
SAHEL JOSE et DREYFUS HENRI.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : GROSSET FOURNIER ET DEMA-
CHY SARL.

⑤4 UTILISATION DE BLOQUEURS DES CANAUX CALCIQUES ET/OU CGMP-DEPENDANTS POUR LE
TRAITEMENT DE PATHOLOGIES DE LA RETINE.

⑤7 La présente invention a pour objet l'utilisation de com-
posés bloqueurs des canaux calciques et/ ou cGMP-dépen-
dants dans le cadre du traitement de pathologies de la
rétine, et plus particulièrement des maladies de la rétine
dues à une dégénérescence des photorécepteurs, chez
l'homme ou l'animal.

FR 2 784 030 - A1



UTILISATION DE BLOQUEURS DES CANAUX CALCIQUES ET/OU cGMP-DEPENDANTS POUR LE TRAITEMENT DE PATHOLOGIES DE LA RETINE

5

La présente invention a pour objet l'utilisation de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou de canaux activés par la guanosine monophosphate cyclique 3' 5' (cGMP) dans le cadre du traitement de pathologies de la rétine, et plus particulièrement des maladies de la rétine dues à une dégénérescence des photorécepteurs, chez l'homme ou l'animal, telles que la rétinite pigmentaire ou autres pathologies touchant semblablement les photorécepteurs, notamment la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

10

La rétinite pigmentaire désigne un ensemble de ces maladies dégénératives des photorécepteurs (Berson, 1996) conduisant à la cécité.

15

De nombreuses mutations affectant différentes protéines des bâtonnets, et susceptibles d'être à l'origine de cette maladie, ont été mises en évidence. Parmi ces mutations, on peut citer celles affectant les gènes de protéines impliquées dans la cascade de la phototransduction, telles que la rhodopsine, la transducine, la phosphodiesterase, l'arrestine, ou de protéines structurales, telle que la périphérine.

20

La souris *rd* (retinal degeneration) a été étudiée pendant plus de 70 ans comme modèle de la rétinite pigmentaire (Farber et coll., 1994) car le processus de dégénérescence rétinienne est similaire à celui observé dans la rétine pigmentaire, la mort des bâtonnets de la rétine étant suivie par une perte inexplicable des cônes de la rétine. De plus, la mutation causale a été localisée dans le gène codant pour la sous-unité β de la cGMP-phosphodiesterase (PDE) (Bowes et coll., 1990), comme dans certaines familles affectées par la maladie (Mc Laughlin et coll., 1993).

25

La PDE est activée durant la cascade de phototransduction par la chaîne α de la transducine, elle-même activée par la rhodopsine stimulée par la lumière. La PDE activée hydrolyse le cGMP, réduisant ainsi la concentration de cGMP et donc le nombre des canaux cGMP-dépendants ouverts, la conséquence finale étant une diminution de la conductance aux cations tels que Na^+ et Ca^{2+} d'où une réduction du courant de dépolarisation des photorécepteurs dans l'obscurité. Chez la souris *rd*, Farber et Lolley (1974) ont montré qu'une augmentation anormale de la concentration de cGMP précède la dégénérescence des photorécepteurs. La toxicité du cGMP à forte concentration a ensuite été établie

30

35

sur des photorécepteurs normaux (Lolley et Farber, 1977; Ulshafer et coll., 1980).

Quelques approches thérapeutiques destinées à prévenir la perte de photorécepteurs sont actuellement en cours d'investigation sur les souris *rd*. Il a ainsi été décrit que la thérapie génique *in vivo* permet de retarder la mort des photorécepteurs pendant six semaines après injection sous-rétinienne d'un adénovirus recombinant à réplication défectueuse qui contient l'ADNc codant la PDE murine (Bennett et coll., 1996). La transplantation de photorécepteurs (Gouras et coll., 1994, Silverman et coll., 1989) a été décrite comme permettant de préserver les photorécepteurs des cônes (Mohand-Said et coll., 1997). L'interprétation de cet effet en tant que mécanisme paracrine est en corrélation avec l'augmentation de la survie des photorécepteurs observée en coculture avec des photorécepteurs sains (Mohand-Said et coll., 1998) ou après application *in vivo* ou *in vitro* de facteurs trophiques tels que les facteurs de croissance fibroblastiques ou neuronaux (LaVail et coll., 1998).

Cependant, aucun traitement des maladies de la rétine dues à une dégénérescence des photorécepteurs, n'est actuellement disponible, mise à part la prescription de vitamine A pour la rétinite pigmentaire (Berson, 1996).

La présente invention a précisément pour but de fournir des compositions pharmaceutiques utilisables dans le cadre du traitement de maladies de la rétine dues à une dégénérescence des photorécepteurs chez l'homme ou l'animal.

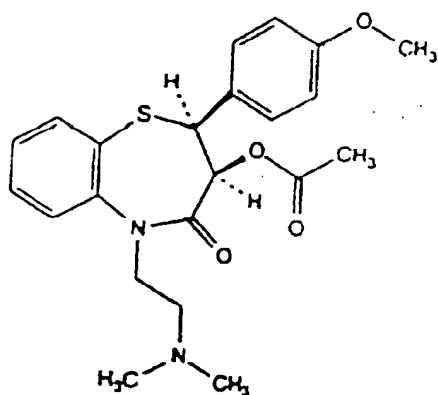
En effet, la présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs du fait que les composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants, tels que le chlorhydrate de diltiazem, permettent non seulement de ralentir la dégénérescence des bâtonnets dans la souris *rd*, mais également de préserver la capacité des cellules rétinienne à répondre aux stimuli lumineux.

Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des pathologies liées à la dégénérescence des photorécepteurs de la rétine, et plus particulièrement de la rétinite pigmentaire, ou de pathologies touchant semblablement les photorécepteurs, telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Par composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants on entend tout composé capable de réduire la conductance ionique de ces canaux.

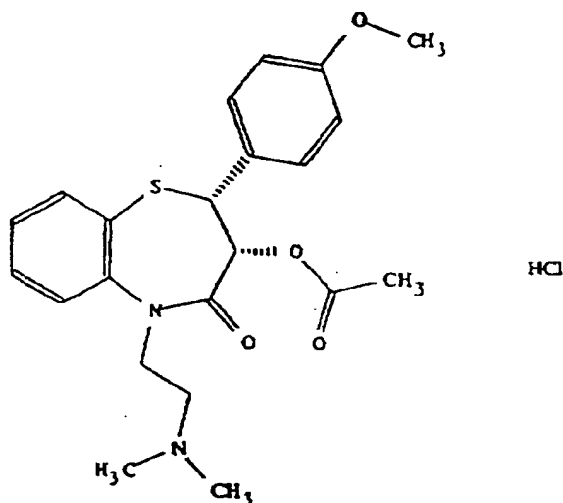
De préférence, les composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants utilisés dans le cadre de la présente invention, sont choisis parmi :

a) le diltiazem de formule suivante



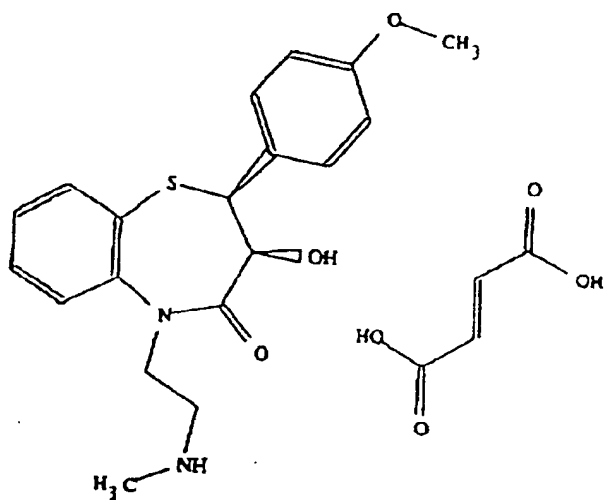
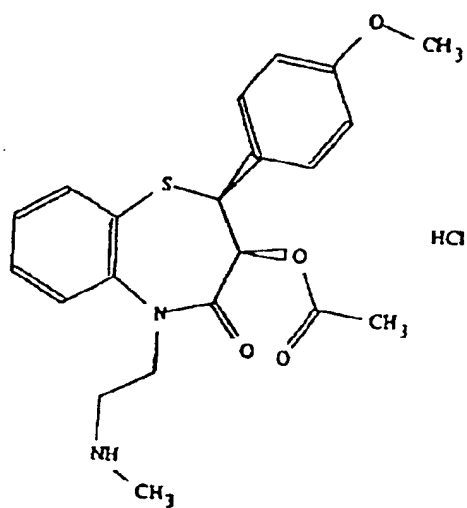
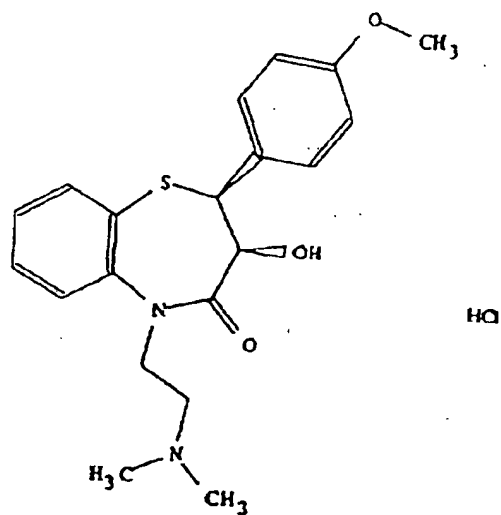
ainsi que ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, notamment le malate ou le chlorhydrate de diltiazem,

b) l'autre énantiomère du diltiazem, ou le racémate du diltiazem, ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, notamment le chlorhydrate de l'isomère cis(-) de formule suivante :



c) les métabolites du diltiazem et de l'autre énantiomère, ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, notamment les métabolites du diltiazem de formules suivantes :

4



Avantageusement, les composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants susmentionnés sont utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques se présentant sous une forme administrable par toute voie, notamment par voie orale, intramusculaire, intraveineuse, intraoculaire, ou sous forme de collyre.

De préférence les compositions pharmaceutiques de l'invention comprennent, sous forme unitaire, environ 0,1 à environ 100 mg d'un composé bloqueur des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants, tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide des figures 1 et 2 suivantes.

La figure 1 illustre la survie des bâtonnets au 25^e jour et au 36^e jour postnatal chez les souris *rd* traitées par le chlorhydrate de diltiazem. Les injections de chlorhydrate de diltiazem ont débutés au 9^e jour postnatal qui correspond à la période d'apparition des premiers signes de dégénérescence des bâtonnets. Les doses de chlorhydrate de diltiazem (2,5 mg/ml dans une solution physiologique) ont été augmentées graduellement à partir de 50 µl par jour jusqu'à 100 µl deux fois par jour suivant la croissance de l'animal. Puisque les électrorétinogrammes (ERG) ont été mesurés avant le sacrifice des animaux, la dernière injection a été donnée 48 heures avant la mesure physiologique. Après fixation des rétines, les bâtonnets ont été marqués par des anticorps anti-rhodopsine (rho-4D2) (Hicks and Molday, 1986) et leur nombre a été estimé par stéréologie sur les rétines mises à plat en utilisant une procédure d'échantillonnage aléatoire (Mohand-Said et coll., 1998). Seules les rétines droites ont été prises en considération afin d'obtenir des résultats indépendants. Le traitement au chlorhydrate de diltiazem a augmenté de 86 % la survie des bâtonnets au 25^e jour, et de 148 % au 36^e jour chez les animaux traités par rapport aux souris *rd* de contrôle. Des injections répétées de solution physiologique seule n'ont pas affecté de façon significative la survie des bâtonnets (7416 ± 1291 , s.e.m., $n = 5$) par rapport aux animaux non traités (7648 ± 774 , s.e.m., $n = 4$). Ces observations montrent donc que le traitement des souris *rd* par le chlorhydrate de diltiazem induit une survie des bâtonnets.

La figure 2 illustre le fait que la survie des photorécepteurs est accompagnée d'améliorations physiologiques chez les souris *rd* traitées par le chlorhydrate de diltiazem. Cette démonstration a été effectuée par mesure des ERG chez les souris *rd* traitées et les souris *rd* de contrôle. Chez des souris *rd* non traitées, les amplitudes des ondes a et b des ERG diminuent régulièrement à partir du 12^e jour postnatal jusqu'à extinction au 24^e jour postnatal. En revanche, tous les animaux traités présentent des signaux ERG AU 25^e jour

postnatal ($n = 7$). Au 36^e jour postnatal, 4 animaux traités sur 10 présentent des signaux ERG pouvant être mesurés dans les deux yeux. Ces observations montrent que le traitement par le chlorhydrate de diltiazem non seulement permet aux bâtonnets de survivre mais protège aussi les fonctions visuelles de la rétine.

Légende des figures :

- Figure 1 : évaluation du nombre de bâtonnets chez des souris *rd* de 25 jours et de 36 jours traitées par le chlorhydrate de diltiazem, par rapport aux souris *rd* de contrôle non traitées.

- Figure 2 : effet du chlorhydrate de diltiazem sur l'ERG mesuré chez les souris *rd*. A) représentation des enregistrements d'ERG mesurés chez les souris *rd* traitées et de contrôle au 25^e et au 36^e jour postnatal. B) effet du chlorhydrate de diltiazem sur l'onde b de l'ERG ; la courbe correspondant à la mesure de l'amplitude de l'onde b en fonction du temps chez les souris *rd* de contrôle est représentée à l'aide de cercles creux, tandis que celle correspondant à cette même mesure chez les souris *rd* traitées par le chlorhydrate de diltiazem est représentée à l'aide de carrés noirs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 5 Bennett J., Tanabe T., Sun D., Zeng Y., Kjeldbye H., Gouras P., Maguire A.M. ; "Photoreceptor cell rescue in retinal degeneration (*rd*) mice by in vitro gene therapy", Nat. Med. (1996) 2 : 649-654.
- 10 Berson E.L. ; "Retinitis pigmentosa : Unfolding its mystery", Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93 : 4526-4528.
- 15 Bowes C., Li T., Danciger M., Baxter L.C., Applebury M.L., Farber D. ; "Retinal degeneration in the *rd* mouse is caused by a defect in the β -subunit of rod cGMP-phosphodiesterase" ; Nature (1990) 347 : 677-680.
- 20 Farber D.B. and Lolley R.N. ; Cyclic guanoside monophosphate : Elevation in degenerating photoreceptor cells of the C3H mouse retina. Science (1974) 186 : 449-451.
- 25 Farber D.B., Flannery J.G., Bowes-Rickman C. ; "The *rd* mouse story : seventy years of research on an animal model of inherited retinal degeneration", Prog. Ret. Eye Res. (1994) 31-62.
- 30 Gouras P., Du J., Kjeldbye H., Yamamoto S., Zack D.J. ; "Long-term photoreceptor transplants in dystrophic and normal mouse retina", Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (1994) 35 : 3145-53.
- 35 Hicks D. and Molday R.S. ; Differential immunogold-dextran labeling of bovine and frog rod and cones cells using monoclonal antibodies against bovine rhodopsin. Experimental Eye Research (1986) 42 : 55-71.
- 40 Lavail M. M., Yasumura D., Matthes M. T., Lau-Villacorta C., Unoki K., Sung C. H., Steinberg R. H. Protection of mouse photoreceptors by survival factors in retinal degenerations. Invest. Ophthal. Vis. Sci. (1998) 39 : 592-602.
- 45 Lolley R.N., Farber D.B., Rayborn M.E. and Hollyfield J.G. ; Cyclic GMP accumulation causes degeneration of photoreceptor cells : simulation of an inherited disease. Science (1977) 196 : 664-666.

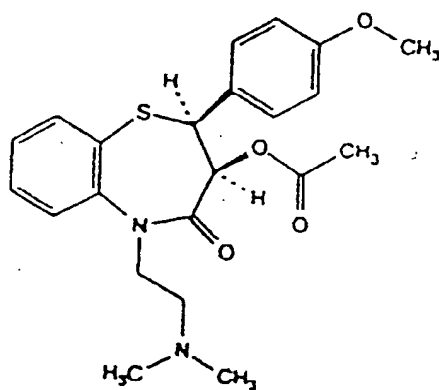
- McLaughlin M.E., Sandberg M.A., Berson E.L., Drya T.P. ; "Recessive mutations in the gene encoding the b-subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa", *Nature genetics* (1993) 4 : 130-133.
- 5 Mohand-Said S., Hicks D., Simonutti M., Tran-Minh D., Deudon-Combe A., Dreyfus H., Silvermann M.S., Mosinger Ogilvie J., Tenkova T., Sahel J. ; "Photoreceptor transplants increase host cone survival in the retinal degeneration (*rd*) mouse", *Ophth. Res.* (1997) 29 : 290-297.
- 10 Mohand-Said S., Deudon-Combe A., Hicks D., Simonutti M., Forster V., Fintz A.C., L veillard T., Dreyfus H. and Sahel J. ; Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse. *Proceeding of the National Academy of Sciences (USA)* (1998) 95 : 8357-8362.
- 15 Ulshafer R.J., Garcia C.A. and Hollyfield J.G. ; Sensitivity of photoreceptors to elevated levels of cGMP in the human retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (1980) vol. 19, n  10 : 1236-1241.

REVENDICATIONS

5 1. Utilisation de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou de canaux cGMP-dépendants, à savoir de composés ayant la capacité de réduire la conductance ionique de ces canaux, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des pathologies liées à la dégénérescence des photorécepteurs de la rétine.

10 2. Utilisation de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants selon la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la rétinite pigmentaire, ou de pathologies touchant semblablement les photorécepteurs, telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

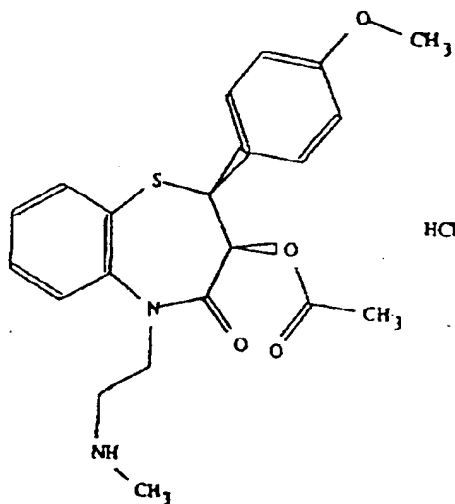
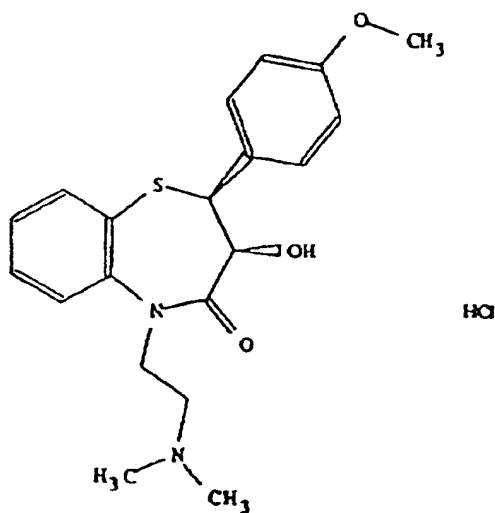
15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants choisis parmi le diltiazem de formule suivante

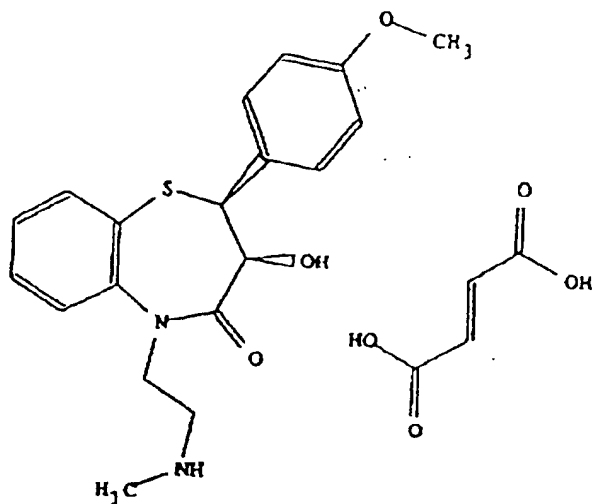


35 ainsi que ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, notamment le malate ou le chlorhydrate de diltiazem.

4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants choisis parmi l'autre énantiomère du diltiazem, ou le racémate du diltiazem, ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants choisis parmi les métabolites du diltiazem et de l'autre énantiomère, ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, tels que les métabolites du diltiazem de formules suivantes :





6. Utilisation de composés bloqueurs des canaux calciques et/ou cGMP-dépendants selon l'une des revendications 1 à 5, pour la préparation d'un médicament se présentant sous une forme administrable par voie orale, intramusculaire, intraveineuse, intraoculaire, ou sous forme de collyre.

1/2

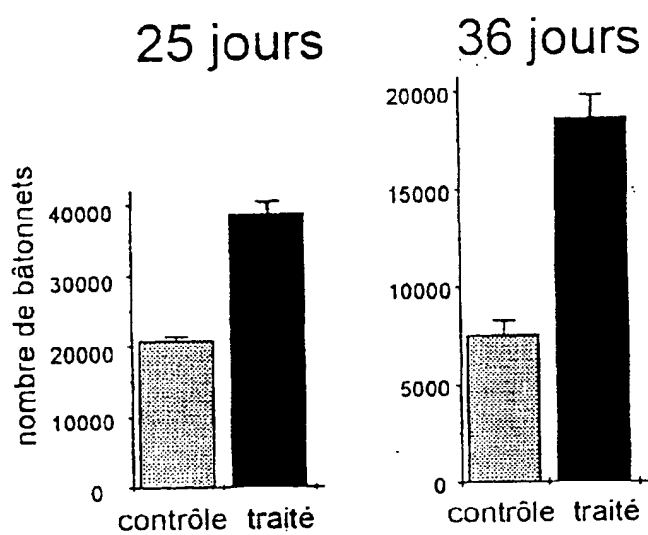


Figure 1

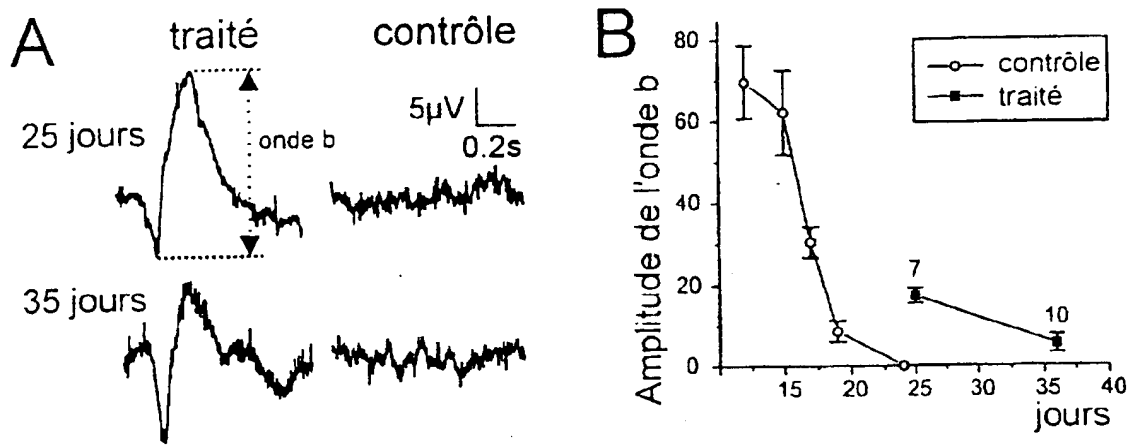


Figure 2

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 565659
FR 9812364

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	WO 98 50065 A (ECKMILLER MARION SANGSTER) 12 novembre 1998 * abrégé * * revendications 1,2,9,13,15,16,23 * ---	1-6
X	WO 90 06123 A (HOUSTON BIOTECHNOLOGY) 14 juin 1990 * abrégé * * page 2, ligne 16 - ligne 31 * * page 7, ligne 4 - ligne 7; revendications; exemples * ---	1-6
X	WO 96 03985 A (ABELSON MARK B ;GIOVANO NI RICHARD L (US)) 15 février 1996 * le document en entier * ---	1,2,6
X	D.P. EDWARD ET AL.: "Amelioration of Light-Induced Retinal Degeneration by a Calcium Overload Blocker " ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY, vol. 109, no. 4, 1991, pages 554-562, XP002105534 * le document en entier * ---	1,2,6
Y		3-5
X	D.P. EDWARD ET AL.: "The Amelioration of Light Induced Retinal Degeneration by Flunarizine, a Calcium Channel Blocker" OPHTHALMOL. VISUAL SCI., vol. 31, no. 4, 1990, page 293 XP002105535 * le document en entier * ---	1,2,6
Y		3-5
	-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 juin 1999		Hoff, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O: divulgation non-écrite P: document intercalaire</p> <p>T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 (03.92) (P04C13)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 565659
FR 9812364

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	I. SAHLY ET AL.: "Calcium channel blockers inhibit retinal degeneration in the retinal-degeneration-B mutant of drosophila" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES USA, vol. 89, no. 1, 1992, page 435-9 XP002105536 * le document en entier *	3-5
X	M.O.M. TSO: "In Search of Pharmacotherapy for Photoreceptor Degeneration" FOLIA OPHTHALMOLOGICA JAPONICA, vol. 43, no. 2, 1992, pages 139-140, XP002105537 * le document en entier *	1,2,6
X	C.J. MEDRANO ET AL.: "Oxygen Consumption in the Rat Outer and Inner Retina: Light- and Pharmacologically-Induced Inhibition" EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, vol. 61, no. 3, 1995, pages 273-284, XP002105538 * abrégé * * page 282, colonne de gauche, alinéa 2 *	1,2,6
D,Y	R.N. LOLLEY ET AL.: "Cyclic GMP Accumulation Causes Degeneration of Photoreceptor Cells: Simulation of an Inherited Disease" SCIENCE, vol. 196, no. 4290, 1977, pages 664-666, XP002105539 * le document en entier *	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (InCL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 juin 1999		Hoff, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général C : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1500 D0.02 (P/MC13)

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 565659
FR 9812364

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	J.H. STERN ET AL.: "Control of the light-regulated current in rod receptor by cyclic GMP, calcium, and l-cis-diltiazem" PROC. NATL. ACAD. SCI., vol. 83, no. 4, 1986, pages 1163-1167, XP002105540 * le document en entier *	1-6
A	B.S. PAWLYK ET AL.: "Effects of IBMX on the rod ERG of the isolated perfused cat eye: antagonism with light, calcium or l-cis-diltiazem" VISION RES., vol. 31, no. 7-8, 1991, pages 1093-1098, XP002105541 * le document en entier *	1-6
A	WO 96 00073 A (MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFI ; DREYER EVAN B (US)) 4 janvier 1996 * abrégé * * page 10, ligne 1 - ligne 16; revendications 1,2,4,16,17 * -----	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 juin 1999		Hoff, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 150 (2.12.1994)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.